

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 特 許 公 報 ( B 2 )

(11) 特許番号  
第2840795号

(45) 発行日 平成10年(1998)12月24日

(24) 登録日 平成10年(1998)10月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 K 38/16

識別記号  
A B L

F I  
A 6 1 K 37/14

A B L

請求項の数 5 (全 3 頁)

(21) 出願番号	特願平3-517447	(73) 特許権者	999999999 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(86) (22) 出願日	平成3年(1991)11月8日	(72) 発明者	三田 四郎 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号
(86) 国際出願番号	P C T / J P 9 1 / 0 1 5 3 9	(72) 発明者	疋田 光史 大阪府高槻市北大樋町15番1-417
(87) 国際公開番号	W O 9 2 / 0 8 4 7 7	(72) 発明者	デグレ・ミシェル・フランソワ フランス国セーン・アフリック (12400)・リュ・デ・タンデ2番地
(87) 国際公開日	平成4年(1992)5月29日	(74) 代理人	弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)
審査請求日	平成8年(1996)1月25日		
(31) 優先権主張番号	特願平2-308036	審査官	田村 聖子
(32) 優先日	平2(1990)11月13日		
(33) 優先権主張国	日本 ( J P )		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 角膜障害治療剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼを有効成分として含む角膜障害治療剤。

【請求項2】ラクトフェリンを有効成分として含む角膜障害治療剤。

【請求項3】ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含む角膜障害治療剤。

【請求項4】該有効成分を点眼剤の形態で含む請求の範囲1〜3の内いずれか1の角膜障害治療剤。

【請求項5】該有効成分の濃度が0.01〜3.0%（重量／重量）の範囲にある請求の範囲4による角膜障害治療剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はラクトフェリンおよび／またはラクトパーオ

2

キシダーゼを有効成分として含む角膜障害治療剤に関する。

背景技術

ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼはヒトや牛などの乳や涙液に含まれている蛋白質であり、これらが抗菌作用やリンパ球の増殖作用などの薬理作用を有することは知られている（特開平2-48534号公報参照）。

しかしながら、これら化合物の眼科領域についての報告はほとんどなされていない。

本発明者等はラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼの新しい薬理作用を見つけ、眼科領域へ応用することを種々検討した結果、これらの化合物が優れた角膜実質細胞増殖促進作用を有し、角膜障害治療剤として有用であることを見出した。

## 発明の開示

本発明は、ラクトフェリンおよび／またはラクトパーオキシダーゼを有効成分として含む角膜障害治療剤を提供するものである。

ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼは通常ヒトや牛などの動物の分泌物たとえば乳や涙液から得られる。したがって、これらは安全性の点では全く問題ない。

本発明者等はラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼの新しい薬理作用を見出すべき研究し、眼科領域

についての応用を鋭意検討した結果、これらの化合物が優れた角膜実質細胞増殖促進作用を有し、角膜障害治療剤となることを見い出した。

ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼが角膜実質細胞に対し増殖促進効果があるかどうかを調べるため、in vitroでのウサギ培養角膜実質細胞に対する作用とin vivoでのアルカリバーン角膜炎に対する作用を調べた。

詳細なデータは薬理試験の項で示すが、ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼは有意に角膜実質細胞の増殖を促進した。

この結果はラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼが角膜潰瘍、角膜炎、眼手術等により引き起こされる各種の角膜障害に対する治療剤として有用なものであることを示している。

ラクトフェリンおよび／またはラクトパーオキシダーゼは経口投与、非経口投与のいずれでも投与することができるが点眼剤として投与することが好ましい。

本発明の角膜障害治療剤においては、ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼをそれぞれ単独に用いても、またはこれらを併用してもよい。

ラクトフェリンおよび／またはラクトパーオキシダーゼの投与量は症状や年齢、剤型等によって決められるが、点眼剤の例でいえば0.01～3.0%（重量／重量）の濃度が好ましい。

ラクトフェリンおよび／またはラクトパーオキシダーゼの製剤化は公知の方法を用いて行なわれる。たとえば点眼剤はラクトフェリンおよび／またはラクトパーオキシダーゼに必要に応じて等張化剤、緩衝剤、防腐剤、pH調整剤等の通常用いられる添加剤を加えて調製すればよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に処方例をいくつか示す。

## 処方例

## 処方1（100ml中）

ラクトフェリン 0.5g

塩化ナトリウム 0.9g

滅菌精製水 適量

## 処方2（100ml中）

ラクトパーオキシダーゼ 0.5g

塩化ナトリウム 0.9g  
滅菌精製水 適量

## 処方3（100ml中）

ラクトフェリン 0.25g  
ラクトパーオキシダーゼ 0.25g  
塩化ナトリウム 0.9g  
滅菌精製水 適量

## 薬理試験

ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼが角膜実質細胞に対し増殖促進効果があるかどうかを調べるため、in vitroでのウサギ培養角膜実質細胞に対する作用とin vivoでのアルカリバーン角膜炎に対する作用を調べた。

## 1）ウサギ培養角膜実質細胞に対する作用

ウサギ培養角膜実質細胞を用い、<sup>3</sup>H-チミジンの細胞内への取り込み量を指標としてラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼの増殖促進効果を調べた。

## （実験方法）

10<sup>4</sup>個のウサギ角膜実質細胞を、5容量%の牛胎仔血清を含有させたTC-199培養液（GIBCO社製）に浮遊させこれを96ウェル平底カルチャープレート中でラクトフェリンもしくはラクトパーオキシダーゼとともに炭酸ガスインキュベーター中でCO<sub>2</sub> 5%で37℃で24時間培養した。その後、<sup>3</sup>H-チミジン（AMERSHAM社製）を添加し、さらに37℃で24時間培養を行なった後、細胞中に取り込まれた<sup>3</sup>H-チミジンの放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

## （結果）

得られた結果を表1に示す。

表1：培養角膜実質細胞の増殖に対するラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼの効果

薬物		<sup>3</sup> H-チミジンの取り込み量 (×10 <sup>4</sup> dpm)	増殖促進率 (%)
コントロール		13.16	—
ラクトフェリン	30 μg/ml	25.98	97.4
	100 μg/ml	35.41	169.1
	300 μg/ml	38.78	194.7
	1000 μg/ml	42.37	222.0
ラクトパーオキシダーゼ	30 μg/ml	19.05	44.8
	100 μg/ml	23.87	81.4
	300 μg/ml	26.53	101.6
	1000 μg/ml	26.57	101.9

表1からわかるように、ラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼは濃度依存的に角膜実質細胞の増殖を有意に促進した。

## 2）アルカリバーン角膜炎に対する作用

in vivoでの効果を確認するため、ウサギでのアルカ

リバーン角膜炎に対するラクトフェリンおよびラクトパーオキシダーゼの効果を調べた。

(実験方法)

1Nの水酸化ナトリウム水溶液に浸した円形口紙（直径5mm）を1.5分間ウサギの角膜上に置き、角膜炎を惹起せしめ、生理食塩液にて洗浄を行なった。角膜炎惹起直後から1時間間隔で1日10回、生理食塩液に溶解した0.5重量%のラクトフェリンまたはラクトパーオキシダーゼ点眼剤を点眼した。13日間連続して点眼した後、角膜実質細胞の病理組織学的検査を行なった。

なお、コントロールとして生理食塩液を点眼した。

(結果)

下記のスコア表に従って評価を下した。

ス コ ア 表

0点	角膜の実質細胞の再生が全く見られない
0.5点	角膜の実質細胞の再生が極く軽度のもの
1点	角膜の実質細胞の再生が軽度のもの
2点	角膜の実質細胞の再生が中等度のもの
3点	角膜の実質細胞の再生が高度のもの

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>6</sup>, D B 名)

A61K 38/40  
C A (S T N)  
R E G I S T R Y (S T N)  
M E D L I N E (S T N)

得られた結果を表2に示した。なお、各々のスコアは8眼のスコアの合計で表した。

表 2

薬物	スコア
コントロール	9.5点
ラクトフェリン	12.5点
ラクトパーオキシダーゼ	16.0点

10 この結果は、in vivo試験においてラクトフェリンまたはラクトパーオキシダーゼが角膜実質細胞の再生を有意に促進していることを明らかに示している。

産業上の利用可能性

本発明は、ラクトフェリンおよび／またはラクトパーオキシダーゼを有効成分として含む優れた角膜障害治療剤を提供するものである。



PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 <b>A61K 37/14, 37/50</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO 92/08477</b>  (43) 国際公開日 1992年5月29日 (29.05.1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01539 (22) 国際出願日 1991年11月8日 (08.11.91)  (30) 優先権データ 特願平2/308036 1990年11月13日 (13.11.90) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) ビオ・セラ・ラボラトワール・エス・ア (BIO SERAE LABORATOIRES S. A.) [FR/FR] セーン・アフリック (12400)・リュ・デ・タンデ2番地 St Affrique, (FR) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 三田四郎 (MITA, Shiro) [JP/JP] 〒659 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号 Hyogo, (JP) 疋田光史 (HIKIDA, Mitsushi) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市北大樋町15番1-417 Osaka, (JP) デグレ・ミシェル・フランソワ (DEGRE, Michel Francois) [FR/FR] セーン・アフリック (12400)・リュ・デ・タンデ2番地 St Affrique, (FR)		(74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外 (KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル6階 Osaka, (JP)  (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : THERAPEUTIC AGENT FOR CORNEAL LESION  (54) 発明の名称 角膜障害治療剤  (57) Abstract  A therapeutic agent for corneal lesion, containing lactoferrin and/or lactoperoxidase as the active ingredient. Lactoferrin and lactoperoxidase are proteins contained in the milk and tear of man, bovine, etc., and having an antibacterial activity and a pharmacological activity such as promotion of the growth of lymphocytes. However they have been scarcely applied to the ophthalmological field. The invention is based on the finding that they have a new pharmacological activity applicable to this field and are useful as a therapeutic agent for corneal lesion, because they have an excellent activity of promoting the growth of corneal parenchymal cells.		